مطالعات قراردادی در داروسازی

دکتر بهنام اسماعیلی

تولید قراردادی یا Contract manufactuning امروزه اصلی پذیرفته شده در دنیای داروسازی است. بسته بندی و برچسب زنی قراردادی Contract packaging نیز از جایگاه ویژه‌ای در داروسازی امروز برخوردار است. همکاری متقابل شرکت های داروسازی در زمینه کشف و تولید داروهای جدید و نیاز به فعالیت های تخصصی در این زمینه شروع روندی بود که تشکیل و فعال شدن تعداد زیادی شرکت را در پی داشته که منحصراً در مورد انجام مطالعات پیش بالینی و یا بالینی فعالیت می‌کنند.

حساسیت انجام مطالعات R&D در صنایع داروسازی روز به روز بیشتر می‌شود. تهیه داروهای جدید بسیار هزینه‌بر است، رقابت توسط شرکت های ژنریک ساز به گونه ای روزافزون غیرقابل مهار بنظر می رسد، شکایت مردم و مسؤولین از قیمت بالا ی داروهای جدید رو به افزایش است و تعداد داروهای جدیدی که هر سال به بازار مصرف می‌رسند گرچه رشد نشان می‌دهد ولی کمتر از حد انتظار شرکت های داروسازی است. این‌ها تعدادی از چالش هایی هستند که امروزه مدیران شرکت های داروسازی با آن دست به گریبانند.

همگان بر این امر واقفند که برای حل این مشکلا ت راه حل واحد و قطعی وجود ندارد ولی بر یک ایده اتفاق نظر وجود دارد. بهبود سطح انجام مطالعات R&D و ارتقا میزان کارایی و اثربخشی این تحقیقات. منظور از بهبود در این مقوله عبارت است از:

■ کاهش هر چه بیشتر زمان انجام مطالعات

مربوط به یک داروی جدید.

■ افزایش تعداد اقلامی که از مطالعات اولیه به مراحل پایانی می‌رسند.

■ افزایش نرخ تبدیل داروهای واجد اثرات درمانی به داروهای برگزیده و پر فروش (Hits to leads).

■ افزایش تعداد داروهایی که از کیفیت بالایی برخوردارند.

■ حذف سریع اقلامی که امیدی به اثر بخشی و کارایی آن‌ها وجود ندارد.

دستیابی به هر کدام از موارد فوق به منزله میلیون‌ها دلار کاهش در هزینه‌ها و افزایش درآمد برای شرکت سازنده است.

اما چگونه می‌توان به این هدف دست یافت. واگذاری انجام مراحل مختلف مطالعات R&D به شرکت‌های مختلف که هر کدام از تخصص بالایی در یک زمینه خاص بهره‌مند پاسخ این سؤال است.

امروزه CRO_S یا Research Organizations Contract به عنوان بخشی صاحب شخصیت و بالغ در صنایع داروسازی پذیرفته شده‌اند. در حال حاضر بیش از ۱۰۰۰ شرکت در آمریکا و اروپا به طور اختصاصی در زمینه انجام مطالعات R&D فعالیت دارند. ۱۰ شرکت اول این گروه حدود ۴۰ درصد قراردادهای مطالعات R&D را صاحب هستند. گرچه CRO_S عمدتاً در زمینه انجام مطالعات مربوط به کشف داروها و انجام مطالعات بالینی فعالیت می‌کنند ولی امروزه برای تسریع ورود یک دارو به بازار مصرف نیز فعال شده‌اند.

در سال‌های گذشته شرکت‌های داروسازی سعی می‌کردند مطالعات مربوط به کشف مولکول‌های جدید و حتی مطالعات بیش بالینی را خود انجام دهند. امروزه کلیه این مراحل نیز به طور قراردادی به شرکت‌های واجد صلاحیت واگذار می‌شود.

در دهه ۹۰ تفکری بر صنایع داروسازی غالب گردید که می‌گفت «بزرگتر بهتر است» یا «bigger is better». به همین دلیل مدیران این صنایع معتقد بودند داشتن اطلاعات در مورد پانصد هزار مولکول جدید خوب است ولی بهتر است این رقم به پنج میلیون افزایش یابد و یا ارزیابی ارزش هزار ترکیب جدید در روز خوب است ولی چه بهتر که یکصد هزار مولکول جدید در هر روز مورد ارزیابی قرار گیرند. در پی آن مدیران به این نتیجه رسیدند که اگر دستیابی به این هدف با ۲۰۰ میلیون دلار امکان‌پذیر نبود خوب می‌توان پانصد میلیون دلار سرمایه‌گذاری کرد. پس از گذشت یک دهه افزایش شدید هزینه‌ها، تعداد زیاد ترکیبات در دست تحقیق ولی نتایج کمتر از حد انتظار حاصل این طرز تفکر بود. امروزه تفکر جدید غالب بر صنایع داروسازی می‌گوید:

ارتقا هرچه بیشتر کیفیت، انجام مطالعات هوشمندتر و پرهیز از انجام مطالعات سخت و طاقت‌فرسا. در حال حاضر باور بر آن است که باید به جای افزایش تعداد اقلام در دست ارزیابی به ارتقاء روش‌های انجام این گونه ارزیابی‌ها پرداخت تا بتوان حتی از میان تعداد کمتر اقلام، ترکیبات واجد ارزش‌های بالاتر را راحت‌تر تشخیص داده و انتخاب کرد. تغییر عمدهٔ دیگر همانطور که گفته شد انتقال تدریجی

مطالعات اولیه کشف داروها از داخل شرکت های داروسازی به خارج و واگذار کردن آن به دیگران است. شاید دلیل عمدهٔ انجام مطالعات R&D در داخل شرکت، امر تلاش برای حفظ اسرار و اطلاعات در داخل سازمان بوده است. امروزه این امر نه تنها معقول به نظر نمی رسد بلکه لغو تدریجی آن نیز ضروری به نظر می رسد. در واقع در حال حاضر زمینه های اصلی مطالعات دارویی برای کلیه شرکت های داروسازی مشخص و روشن است.

شرکت های متعددی نیز با توجه به امکانات و علایق خوددر یک یا چند زمینه مختلف به انجام مطالعات پایه مشغولند. شرکت های داروسازی بر اساس خط مشی خود به راحتی نتایج مثبت این مطالعات راتصاحب می کنند و آن را برای انجام مطالعات بعدی به سایر شرکت های همکار خود واگذار می کنند. دلایل اصلی تغییر رویه و یا طرز فکر فوق عبارتند از:

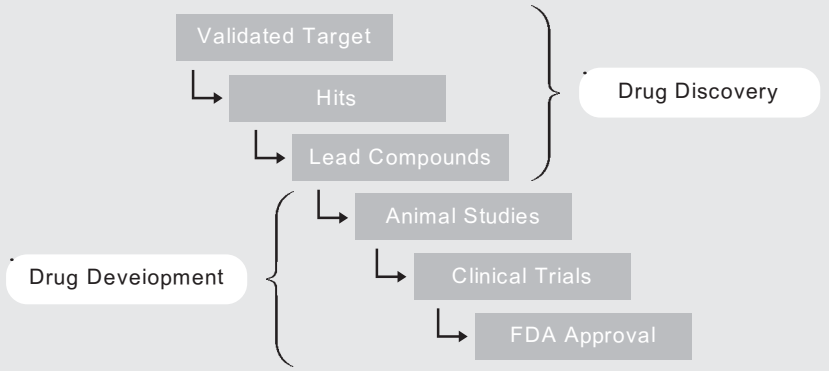
■ بیشتر داروهایی که طی دهه گذشته به بازار عرضه شده اند محصول مطالعات داخلی یا In house شرکت های داروسازی نبوده اند.

■ روش های کشف داروهای جدید و تکنولوژی مورد نیاز آن چنان سریع تغییر می کند که شرکت های داروسازی را مجاب به استفاده از امکانات دیگران کرده است.

■ تجربه نشان می دهد انجام مطالعات دارویی توسط شرکت های دیگر سریعتر به نتیجه رسیده و از نظر هزینه نیز برای شرکت های داروسازی مقرون به صرفه تر است.

■ تعداد اهداف قابل مطالعه برای کشف داروهای جدید افزایش زیادی داشته است.

در حال حاضر سؤال اصلی در مورد مطالعات قراردادی ضرورت انجام آن نیست بلکه چگونگی و انتخاب شرکت های همکار است. تمامی شرکت های داروسازی این ضرورت را پذیرفته اند و می دانند که زمان برای سرمایه گذاری انحصاری و انجام کلیه مراحل R&D توسط خود آن ها به اتمام رسیده است. فواید این رویکرد عبارتند از:



شکل شماره ۱

شکـــل شمـــــاره ۲

Service	Activity	Technologles Used
Biology	Identify and characterize targets	Genomics, proteomics, modeling, protein functioning
Chemistry	Produce and organize compounds	Combi-chem, compu-chem, purification, characterization
Screening	Develop assays and perform HTS/uHTS	Chemical and cellular assays, highcontent screening
Lead Optimization	Improve lead quality	Medicinal chemistry

■ فراغت از انجام امور وقت بر موجب می‌شود محققین شرکت‌های داروسازی هر چه بیشتر وقت خود را صرف امور مهم و اساسی کنند.

■ استفاده از امکانات سایر مراکز تحقیقاتی موجب می‌شود شرکت‌های داروسازی بتوانند تعداد طرح‌های در دست مطالعه خود را افزایش دهد.

■ کاهش هزینه‌ها.

■ دستیابی به حجم گسترده‌تری از تخصص‌ها و امکانات و تکنولوژی‌ها نسبت به وضع موجود در خود شرکت .

شرکت‌های بیوفارماسیوتیکال علاوه بر انجام تحقیقات بر روی محصولات خود به طور فعال با سایر شرکت‌های داروسازی برای انجام مطالعات R&D همکاری می‌کنند. در واقع گفته می‌شود ۹۰ درصد درآمد شرکت‌های بیوفارماسیوتیکال از همین محل تامین می‌شود.

روند کشف و تولید یک داروی جدید در شکل شماره یک آورده شده است.

این روند به دو بخش Drug discovery و Drug development تقسیم می‌شود. بخش اول یا «کشف دارو» خود به چهار مرحله تقسیم می‌شود که در شکل شماره ۲ شرح داده شده‌اند.

هر مرحله خود نیازمند تخصص و امکانات خاصی است که هر چه بیشتر ضرورت انجام مطالعات مشترک و یا مطالعات قراردادی را نشان می‌دهد.

امروزه شرکت‌هایی وجود دارند مانند دو شرکت Millennium و Icos آمریکا که توانایی انجام هر چهار مرحله بخش کشف دارو را دارند. این شرکت‌های خدماتی را ارایه می‌دهند که اصطلاحاً «end – to – end solution» نامیده می‌شود. در حالی شرکتی به‌نام de Code از تخصص بالایی برای مرحله اول یا انجام تشخیص و تعیین اهداف برای کشف داروهای جدید بهره‌مند است.

برآورد می‌شود که ارزش‌های مطالعات قراردادی در پایان سال ۲۰۰۲ رقمی در حدود ۳/۲ میلیارد دلار بوده که با توجه به رشد سالانه ۱۵ ـ ۱۲ درصدی آن تا پایان سال ۲۰۰۷ به ۶ میلیارد دلار خواهد رسید. ده شرکت عمدهٔ فعال در زمینه مطالعات قراردادی به ترتیب اهمیت و

حجم فعالیت عبارتند از:

Molecular ،Pharmacopeia ،Millennium ،Albany ،Icos ،Evotec OAI ،Ar Qule ،Tripos ،Chem Bridge ،Medarex ،Discovery Partner.

این ده شرکت در سال ۲۰۰۲، ۳۰ درصد مطالعات قراردادی را به خود اختصاص داده که ارزش مالی آن معادل ۸۳۷ میلیون دلار بوده است. تا چند سال قبل و به طور مرسوم مطالعات قراردادی تنها در بخش دوم کشف و عرضه یک دارو یا بخش Drug development انجام می‌شده است به‌طوری که ۶۷ درصد مطالعات قراردادی در مراحل I و II و III انجام مطالعات دارویی و ۳۳ درصد در مرحله پیش بالینی بوده است (آمار مربوط به سال ۲۰۰۰). در حالی که امروزه دامنه مطالعات قراردادی به مرحله کشف دارو نیز کشیده شده و روز به روز در حال افزایش است. درک بهتر نقش کنونی مطالعات قراردادی در داروسازی زمانی امکانپذیر می‌شود که بدانیم تعداد شرکت‌هایی که رسماً در سال ۱۹۹۱ در این زمینه فعال بوده‌اند تنها سه شرکت بوده است ولی تا سال ۱۹۹۷ به ۴۵ شرکت افزایش یافته‌اند.

از طرف دیگر تعداد شرکت‌های بزرگ داروسازی که برای یک طرح مطالعاتی خاص مثلاً داروهای ضد آرتریت با یکدیگر رقابت می‌کنند از دو شرکت در سال ۱۹۹۵ به شش شرکت در سال ۲۰۰۰ افزایش یافته که بیانگر اهمیت مطالعات R&D از یک طرف و افزایش حجم مطالعات قراردادی از سوی دیگر است.

در چنین وضعیتی هر شرکت داروسازی در تلاش است تا با بهره‌مندی هر چه بیشتر از امکانات مطالعاتی خارج از شرکت هرچه سریعتر به اهداف خود یعنی عرضه داروهای جدید دست یابد.

تا چند سال قبل هر شرکت بزرگ داروسازی (فارماسیوتیکال) در تلاش بود برای افزایش سطح توانایی مطالعاتی خود با یک شرکت بیوفارماسیوتیکال متحد و هم گروه شود. در حال حاضر وضعیت کاملاً فرق کرده و هر شرکت داروسازی با چندین شرکت دیگر که در زمینه‌های مختلف کشف و عرضه دارو فعال هستند متحد شده ودر واقع امروزه رقابت در صنایع داروسازی از حالت یک شرکت با سایر شرکت‌ها و یا مجموعه یک شرکت فارماسیوتیکال و بیوفارماسیوتیکال با مجموعه مشابه به رقابت یک گروه از شرکت‌های داروسازی و تحقیقاتی با یک گروه دیگر از شرکت‌های داروسازی و مطالعاتی تغییر کرده است.

امروزه شرکت‌های داروسازی در پی شرکت‌هایی به عنوان شرکای تحقیقاتی هستند که از مدیریتی جوان، خلاق، انعطاف‌پذیر و صاحب علم در یک زمینه خاص بهره‌مند بوده و چندان درگیر مسایل اداری و بوروکراسی نباشند. چنین نگرشی موجب شده که تمایل شرکت‌های داروسازی به همکاری با شرکت‌های کوچک تحقیقاتی بیشتر از شرکت‌های بزرگ فعال در زمینه مطالعات R&D باشد که این امر علت اصلی تاسیس و فعال شدن تعداد زیادی شرکت‌های کوچک ولی کارآمد برای انجام مطالعات دارویی در چند سال اخیر بوده است.

دکتر مجتبی سرکندی

ساعت تقریباً ۱۰ صبح بود که تلفن اتاقم زنگ زد، یکی از دوستان که مسئول فنی یک شرکت دارویی است، پشت خط بود و با مقدمه‌چینی‌های خاص خود کم کم خبر فوت دکتر آدرنگی در روز قبل را به من اطلاع داد. در حالی که اشک در چشمانم حلقه زده بود، به سال‌های دوران دانشجویی بازگشتم، به همان روزی که برای اولین بار به دکتر آدرنگی تلفن زدم، در آن هنگام دانشجوی داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران بودم و سوالی در مورد ژل‌ها داشتم. پس از کلی کنجار رفتن با خودم، با ترس و لرز، شماره تلفن دفتر دکتر آدرنگی را گرفتم و ضمن معرفی، سوالم را پرسیدم. ایشان در همان چند کلام اول با چنان محبتی پذیرای من گردید که گویی با پسرش صحبت می‌کند و من تمام دلهره‌های خود را فراموش کردم. ایشان با تفصیل کامل به سوال پاسخ دادند. همین برخورد گرم باعث شد تا دوستی عمیقی بین بنده و دکتر آدرنگی به وجود آید. اگرچه اینجانب هیچ‌گاه افتخار نداشته‌ام که در کلاس‌های درس ایشان از محضرشان کسب فیض نمایم، به‌طور قطع بخش اعظم

اطلاعات خود از داروسازی صنعتی را مدیون وجود این استاد بزرگ می‌دانم. او همیشه خواستار حد غایی و نهایی همه چیز بود، در این گونه موارد هم اهل میانه روی و اهمال نبود. هنگامی که پای کمال مطلوب در میان بود از چیزی فروگذار نمی‌کرد، در این گونه موارد با همه فوق‌العاده سخت‌گیرانه رفتار می‌کرد و بیش از همه با خودش.

دکتر آدرنگی، گرچه استادی دانشمند و عالم بود، هرگز از تلاش برای آموختن دست برنمی‌داشت و اجازه نمی‌داد تا آنان که در کنارش قرار دارند، دچار روزمرگی و کاهلی گردند. به زعم او در همه احوال، سرلوحه تمامی کارها، تعلیم و تعلم بود اما به‌عنوان یک همکار و یک دوست، بسیار مهربان، رئوف، صادق و پاک بود. هنگامی که خسته، کسل و درمانده به سراغش می‌شتافتی، در آغوش گرمش پذیرایت می‌شد، دردت را می‌شنید، آرامت می‌ساخت و در وجودت نشاط می‌آفرید دقیقاً مانند آب زلال چشمه‌های کوهساران.

به راستی که قلم من از نگارش در مورد چنین استاد بزرگی عاجز است و به عبارتی، به هنگام شرح صفات ایشان قلم از شرم بر خود می‌شکافد. در پایان، به شرح اندکی از احوال علمی ایشان کفایت می‌کنم تا قطره‌ای از دریای وجودشان را دریابیم و با اجازه از محضر شما سروران عزیز و به نمایندگی از اعضای هیات تحریریه ماهنامه دارویی رازی، ضایعه مولمه از دست دادن چنین استاد فاضلی را به خانواده ایشان، تمامی داروسازان و جامعه علمی کشور تسلیت عرض نموده، از خداوند منان برای آن عزیز از دست رفته علو درجات و برای خانواده، دوستان، همکاران و دانشجویان ایشان صبر مسئلت می‌دارم.

* * *

دکتر مسعود آدرنگی در ۲۱ مرداد سال ۱۳۲۱ در شهر تبریز به دنیا آمدند. پدر ایشان دکتر خلیل آدرنگی یکی از بنیان‌گذاران داروخانه در شهر تبریز بود. ایشان به زبان‌های انگلیسی و فرانسه تسلط کامل داشتند.

■ تحصیلات

دکتر آدرنگی دکترای داروسازی خود را در سال ۱۳۴۴ از دانشکده داروسازی تبریز گرفتند و در سال ۱۳۵۲ موفق به اخذ دیپلم CES (Certificat d´Etudes Superieures) داروسازی صنعتی از دانشگاه لیون (Lyon) شدند. سپس، در سال ۱۳۵۶، دیپلم DEPS (Diplome d´Etudes Pharmaceutiqucs Specialisces) خود در درموفارماسی را از دانشگاه پاریس دریافت کردند و در نهایت، در سال ۱۳۶۱ به درجه دکترای تخصصی داروسازی صنعتی اِتا (ETAT) از دانشگاه پاریس نایل گردیدند.

ایشان در زمینه تکنولوژی دارویی، امولسیون‌ها، آئروسل‌ها، جذب پوستی و سیستم‌های درمانی ترانس درمال تحقیق و مطالعه می‌کردند و به‌عنوان مشاور و همکار فعال چند شرکت دارویی مشغول به‌کار بودند و فرمولاسیون بیش از ۳۵ فرآورده که هم‌اکنون در بازار دارویی ایران وجود دارند، را به انجام رساند.

■ سوابق شغلی

از سال ۱۳۴۶ تدریس در دانشکده داروسازی تبریز را آغاز کردند و در سال ۱۳۷۶ با درجه استادی از این دانشکده بازنشست شدند. از سال ۱۳۷۱ همکاری خود با دانشگاه آزاد را آغاز کردند و با دانشگاه‌های شهید بهشتی، تهران، کرمان و مشهد نیز همکاری داشتند. پس از بازنشستگی (سال ۱۳۷۶) به‌عنوان مسئول فنی و مدیر تحقیقات شرکت داروسازی ذکریای تبریز مشغول به‌کار بودند.

■ مقالات، تالیفات و پایان‌نامه ایشان نیز بدین شرح است:

□ کتاب فیزیولوژی پوست و داروهای پوستی (کتاب برگزیده دانشگاه‌های کشور در سال تحصیلی ۷۰ ـ ۶۹)

□ کتاب اصول فارماکوسینتیک بالینی در سال ۷۳

□ متجاوز از ۳۰ مقاله به زبان‌های انگلیسی و فرانسه در مجلات معتبر خارجی

□ متجاوز از ۱۰۰ مقاله به زبان فارسی در مجلات داخلی

□ ارایه مقاله و شرکت در ۱۲ کنفرانس در مجامع بین‌المللی در خارج از کشور

□ ارایه مقاله و شرکت در بیش از ۶۰ کنفرانس در مجامع داخلی

□ راهنمایی و سرپرستی بیش از ۱۰۰ پایان‌نامه دکترای عمومی داروسازی در دانشکده داروسازی تبریز

□ راهنمایی و سرپرستی بیش از ۶۰ پایان‌نامه دکترای عمومی داروسازی در دانشکده های داروسازی کرمان، مشهد و شهید بهشتی

□ راهنمایی و سرپرستی متجاوز از ۴۰ پایان‌نامه دکترای عمومی داروسازی در دانشگاه آزاد اسلامی تهران

□ راهنمایی و سرپرستی ۷ پایان‌نامه دکترای تخصصی (PhD) در دانشکده‌های داروسازی تبریز و تهران